

Piotr J. Wysocki<sup>1</sup>, Piotr Potemski<sup>2</sup>, Maria Litwiniuk<sup>1</sup>, Marzena Wełnicka-Jaskiewicz<sup>3</sup>, Krzysztof Krzemieniecki<sup>4</sup>, Jan Walewski<sup>5</sup>, Maciej Krzakowski<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Wielkopolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>5</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie

# Dawkowanie chemioterapii u otyłych chorych. Aktualne stanowisko Komisji Inicjatyw Klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Chemotherapy dosing in obese patients. Current position of the Committee for Clinical Initiatives of the Polish Society of Clinical Oncology

## Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie

Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61–866 Poznań

e-mail: pwysocki@ump.edu.pl

## STRESZCZENIE

Nadwaga i otyłość stają się istotnym problemem epidemiologicznym. Dotyczy to również chorych na nowotwory, wśród których coraz częściej obserwuje się osoby z nadwagą (BMI > 25) lub otyłością (BMI > 30) wymagające leczenia systemowego. Dawkowanie większości leków cytostatycznych dostosowywane jest do powierzchni ciała chorego. Często spotykaną praktyką jest jednak ograniczanie maksymalnej dawki chemioterapii do powierzchni 2 m<sup>2</sup>. W przypadku większości otyłych chorych i licznych chorych z nadwagą, u których powierzchnia ciała przekracza 2 m<sup>2</sup>, dawka chemioterapii stosowana według ww. ograniczeń jest relatywnie mniejsza niż u chorych z prawidłową masą ciała. Może to w konsekwencji zmniejszyć skuteczność leczenia systemowego i znacząco pogorszyć rokowanie chorych. Niniejszy artykuł przedstawia stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oparte na aktualnych rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) dotyczących stosowania chemioterapii u otyłych chorych. Komisja Inicjatyw Klinicznych PTOK zaleca dawkowanie chemioterapii na podstawie rzeczywistej (wyliczonej przy użyciu wszystkich stosowanych obecnie wzorów matematycznych) powierzchni ciała chorego.

**Słowa kluczowe:** otyłość, chemioterapia, dawkowanie, powierzchnia ciała, toksyczność

## ABSTRACT

Overweight and obesity represent an important epidemiological problem. Also among cancer patients the incidence of these metabolic conditions is continuously increasing. The dosage of chemotherapy drugs is usually calculated according to patient's body surface area (BSA). However, many oncologist consider to use either ideal body weight or adjusted ideal body weight or to cap the BSA at, for example 2.0 m<sup>2</sup> rather than use actual body weight to calculate BSA. It leads to inappropriate dosage of cytotoxic drugs in obese or overweight patients whose BSA exceeds 2 m<sup>2</sup> that may decrease the efficacy of systemic treatment and worsen patients' outcomes. The following article reflects the position of Polish Society of Clinical Oncology (PTOK) regarding the recently published guidelines of American Society of Clinical Oncology on appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer. PTOK

recommends that full weight-based cytotoxic chemotherapy doses be used to treat obese patients with cancer, particularly when the goal of treatment is cure.

**Key words:** obesity, overweight, cancer, chemotherapy dosing, BSA

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 6: 234–237

## Wstęp

Pomimo wprowadzania szeregu nowych leków ukierunkowanych molekularnie podstawową strategią leczenia systemowego nowotworów nadal pozostaje chemioterapia. Skuteczność ustalonych dawek większości leków cytotoksycznych została potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją. U dorosłych dawkę leku zwykle dobiera się w stosunku do wyliczonej powierzchni ciała [1]. Dla skuteczności chemioterapii, szczególnie w warunkach leczenia o założeniu radykalnym lub uzupełniającym, krytyczne znaczenie ma utrzymanie należytej gęstości i intensywności dawki. Wydłużenie odstępów między kursami chemioterapii czy redukcja dawek leków mogą istotnie wpłynąć na pogorszenie takich parametrów klinicznych, jak czas przeżycia wolnego od choroby czy czas przeżycia całkowitego [2, 3]. Z punktu widzenia aktualnej praktyki onkologicznej istotnym problemem staje się kwestia dawkowania leków cytotoksycznych u chorych z nadwagą/otyłością, u których obliczona powierzchnia ciała przekracza 2 m<sup>2</sup>. Często stosowaną praktyką w niektórych ośrodkach onkologicznych jest wyliczanie dawki chemioterapii u otyłych chorych na podstawie idealnej masy ciała lub arbitralne ograniczanie powierzchni ciała do 2 m<sup>2</sup>. W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że około 40% otyłych chorych otrzymywało chemioterapię w dawkach nieodzwierciedlających rzeczywistej masy ciała [4]. Niniejszy artykuł stanowi komentarz do opublikowanych w 2012 roku wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) dotyczących dawkowania chemioterapii u otyłych dorosłych chorych [5] i przedstawia oficjalne stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w tej sprawie.

## Nadwaga i otyłość

Nadwaga i otyłość stanowią coraz większy problem na świecie. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania otyłości osiągnęła już kilka lat temu wartości typowe dla epidemii. U ponad 60% Amerykanów stwierdza się nieprawidłową masę ciała (nadwagę) — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) > 25 kg/m<sup>2</sup>, w tym u 37% otyłość — BMI > 30 [6]. W badaniach przeprowadzonych w Polsce w latach 2003–2007 wykazano, że

40% mężczyzn i 28% kobiet miało nadwagę (BMI > 25), a otyłość (BMI > 30), odpowiednio, 20% i 24%. Powyższe dane wskazują, że problem otyłości może w podobnym zakresie dotyczyć zarówno polskich, jak i amerykańskich chorych na nowotwory, a znaczenie obu stanów będzie rosło wraz ze zwiększającą się populacją osób z nieprawidłową masą ciała. Rozwój i dynamiczną progresję wielu typów nowotworów częściej obserwuje się u chorych otyłych, co w konsekwencji wpływa również na gorsze rokowanie w tej grupie pacjentów [7]. Oprócz istotnego wpływu otyłości i towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych na agresywną biologię procesu nowotworowego dodatkowym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u otyłych chorych wydaje się być nieadekwatne dawkowanie chemioterapii.

### Odpowiednie dawki leków stosowanych w ramach chemioterapii nie wiążą się z podwyższonym ryzykiem toksyczności u otyłych chorych

W badaniach obserwacyjnych i retrospektywnych analizach badań klinicznych z losowym doбором chorych nie wykazano, aby chemioterapia stosowana w dawkach wyliczonych na podstawie rzeczywistej masy ciała wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u otyłych chorych.

W badaniu obejmującym otyłych chorych na drobnowłókniakowego raka płuca stosowanie chemioterapii w dawkach należnych wynikających z aktualnej masy nie wiązało się ze wzrostem toksyczności czy gorszym rokowaniem [8]. Leukopenia obserwowana u chorych na raka piersi otrzymujących leczenie uzupełniające z zastosowaniem schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) była znacznie mniej nasiloną u otyłych chorych, a najmniejszy spadek liczby leukocytów obserwowano u chorych z najwyższym BMI [9]. Z kolei w badaniu obserwacyjnym obejmującym ponad 9,5 tys. chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię uzupełniającą według schematu AC (w pełnych dawkach) wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej wyraźnie malało wraz ze wzrostem wskaźnika BMI [10]. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku chorych na raka trzonu macicy, jajnika czy płuca.

Wytyczne dotyczące adekwatnego dawkowania chemioterapii dotyczą również pacjentów ze znaczną otyłością (BMI > 35), o ile nie występują u nich dodatkowe schorzenia ograniczające możliwość zastosowania leków w pełnych dawkach.

### Suboptymalna dawka chemioterapii pogarsza rokowanie u otyłych chorych

Analiza retrospektywna wyników badania CALGB8541 oceniającego skuteczność leczenia uzupełniającego według schematu FAC (fluorouracyl, dokсорubicyna, cyklofosfamid) u chorych na raka piersi wykazała, że stosowanie chemioterapii w dawkach  $< 95\%$  dawki należnej u otyłych chorych wiązało się z wyraźnym zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby [11]. W innej analizie retrospektywnej czterech badań z uzupełniającą chemioterapią wykazano, że ryzyko nawrotu i zgonu było wyższe u otyłych chorych z hormononiezależnym rakiem piersi, które otrzymywały chemioterapię w dawce  $< 85\%$  dawki należnej [12].

### U chorych otyłych w przypadku występowania toksyczności chemioterapii obowiązują standardowe zasady redukcji dawek leków cytotoksycznych

Stosowanie odmiennych zasad redukcji dawek leków cytotoksycznych w przypadku występowania nasilonych działań niepożądanych u otyłych chorych nie znajduje uzasadnienia na podstawie opublikowanych wyników badań. Nie przeprowadzono dotychczas żadnego badania klinicznego z losowym doбором chorych, w którym stosowano by odmiennie zasady redukcji dawki chemioterapii u otyłych chorych.

### Wszystkie dostępne wzory służące do obliczania powierzchni ciała mogą być stosowane w praktyce klinicznej

Żaden z powszechnie stosowanych wzorów matematycznych służących do ustalania powierzchni ciała pacjenta nie został opracowany dla chorych otyłych lub ze znaczną otyłością ( $BMI > 35$ ). W zależności od użytej metody oceny u chorych ze skrajnie wysoką masą ciała różnice w wyliczonej powierzchni ciała mogą przekraczać 10%, co niewątpliwie może wpłynąć na różnice w ostatecznych dawkach leków cytotoksycznych. Do momentu opracowania oddzielnego wzoru matematycznego służącego do wyliczania powierzchni ciała u otyłych chorych w praktyce klinicznej można stosować każdy powszechnie akceptowalny wzór matematyczny (Mosteller, DuBois i Dubois, Haycock, Gehan i George, Boyd) [5].

## Podsumowanie

Konstrukcja zdecydowanej większości badań klinicznych w onkologii nie pozwalała na uzyskanie wiarygodnych informacji dotyczących rzeczywistego wpływu otyłości na farmakokinetykę ocenianych leków. W wielu badaniach populacje otyłych chorych były znacznie słabiej reprezentowane niż ma to miejsce w rzeczywistości. Z tego powodu nie dysponujemy danymi świadczącymi o tym, że wyliczanie dawek leków cytotoksycznych

u chorych otyłych musi się opierać na innych zasadach niż u chorych z prawidłową masą ciała.

Tylko w przypadku pojedynczych leków zaobserwowano zależność pomiędzy masą ciała chorego a parametrami farmakokinetycznymi. W retrospektywnych badaniach bezwzględny klirens cisplatyny czy paklitakselu był wyraźnie wyższy u otyłych chorych ( $BMI > 30$ ) w porównaniu z chorymi o prawidłowej masie ciała ( $BMI \leq 25$ ) [13]. Takiej zależności nie zaobserwowano jednak w przypadku decetakselu, karboplatyny, irynotekanu czy topotekanu [13, 14]. Z kolei w przypadku busulfanu obserwuje się praktycznie liniową zależność pomiędzy powierzchnią ciała a klirensiem tego leku [15].

Dostępne dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że nie ma obiektywnych przeciwwskazań do stosowania chemioterapii w dawkach należnych opartych na aktualnej powierzchni ciała, niezależne od drogi podania czy czasu trwania wlewu.

Podsumowując, należy przyjąć, że: (i) farmakokinetyka niektórych leków cytotoksycznych może być wyraźnie zmieniona u otyłych chorych; (ii) otyłość może potencjalnie wpływać na skuteczność chemioterapii, jednak do tej pory nie potwierdzono takiej zależności w prospektywnych badaniach klinicznych; (iii) empiryczna redukcja dawki należnej (np. ograniczanie do powierzchni ciała  $2\text{ m}^2$ ) nie jest uzasadniona żadnymi przesłankami naukowymi.

## Rekomendacje PTOK

1. U chorych otyłych należy stosować standardowe metody obliczania powierzchni ciała.
2. Dawkowanie chemioterapii u otyłych chorych powinno być ustalone na podstawie rzeczywistej powierzchni (masy) ciała.
3. Nie należy arbitralnie ograniczać dawki chemioterapii tylko ze względu na otyłość.
4. Zasady redukcji dawki chemioterapii u chorych otyłych w przypadku działań niepożądanych powinny być takie same jak u chorych z prawidłową masą ciała.

## Piśmiennictwo

1. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P. i wsp. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother. Rep.* 1966; 50: 219–244.
2. Budman D.R., Berry D.A., Cirincione C.T. i wsp. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1205–1211.
3. Lepage E., Gisselbrecht C., Haioun C. i wsp. Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. The GELA. (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). *Ann. Oncol.* 1993; 4: 651–656.
4. Griggs J.J., Sabel M.S. Obesity and cancer treatment: weighing the evidence. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4060–4062.

5. Griggs J.J., Mangu P.B., Anderson H. i wsp. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1553–1561.
6. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T. i wsp. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378: 815–825.
7. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1625–1638.
8. Georgiadis M.S., Steinberg S.M., Hankins L.A. i wsp. Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 361–366.
9. Poikonen P., Blomqvist C., Joensuu H. Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area. *Acta Oncol.* 2001; 40: 67–71.
10. Griggs J.J., Sorbero M.E., Lyman G.H. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1267–1273.
11. Rosner G.L., Hargis J.B., Hollis D.R. i wsp. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 3000–3008.
12. Colleoni M., Li S., Gelber R.D. i wsp. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet* 2005; 366: 1108–1110.
13. Sparreboom A., Wolff A.C., Mathijssen R.H. i wsp. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4707–4713.
14. de Jongh F.E., Verweij J., Loos W.J. i wsp. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3733–3739.
15. Gibbs J.P., Gooley T., Corneau B. i wsp. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood* 1999; 93: 4436–4440.